

Síndrome de Edwards: relato de caso

Edwards Syndrome: a case report

Filipe Brum Machado¹, Luciana Faes², Laura de Fátima A. Dias³, Enrique Medina-Acosta⁴

Hospital Escola Álvaro Alvim, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

UTI Neonatal Nicola Albano, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

¹ Biólogo do Hospital Escola Álvaro Alvim, Mestrando do curso de Biociências e Biotecnologia da UENF.

² Médica, chefe da clínica do departamento de Neonatologia e Pediatria da UTI Nicola Albano.

³ Médica Neonatologista, Diretora técnica do departamento de Neonatologia e Pediatria da UTI Neonatal Nicola Albano

⁴ M.Sc., Ph. D., Professor Associado do Centro de Biociências e Biotecnologia da UENF, chefe do Laboratório de Biotecnologia, coordenador do NUDIM.

RESUMO

Introdução: A incidência de casos de trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards), a segunda trissomia autossômica mais freqüente, oscila entre 1/3000 a 1/8000 nascidos vivos. Essa aneuploidia resulta em malformações severas, profundo retardo mental e alta taxa de mortalidade.

Objetivos: Relatar um caso neonatal de Síndrome de Edwards, enfatizando as vantagens de confirmação diagnóstica rápida por meio da técnica Quantitativa Fluorescente da Reação em Cadeia da Polimerase (QF-PCR).

Método: Revisão de prontuário

Relato de caso: Prematura do sexo feminino, com idade gestacional de 31 semanas, nascida de parto cesariano e pesando 930g. Idade materna 33 anos. A recém-nascida foi transferida para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal por apresentar asfixia perinatal, insuficiência respiratória, doença de membrana hialina e cardiopatia congênita. As alterações fenotípicas levaram à hipótese diagnóstica de Trissomia 18. A suspeita foi confirmada por QF-PCR em apenas 24 horas e por citogenética convencional em 15 dias.

Conclusões: Em gestações de risco de aneuploidias e suspeita clínica no pré-natal e/ou quando há alterações fenotípicas sugestivas após o nascimento a solicitação do teste molecular rápido é de grande valia.

Palavras-chave: Aneuploidia, diagnóstico rápido, STR.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of trisomy 18 (Edwards Syndrome), the second most frequent autosomal trisomy, is 1/3000 to 1/8000 live-born. This aneuploidy results in severe malformations, profound mental retardation and high mortality rates.

Objective: To report a case of Edwards Syndrome, emphasizing the benefits of rapid confirmation of diagnosis through the Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction (QF-PCR).

Method: Review of medical record.

Case report: Premature female, gestational age of 31 weeks, weighing 930g, born to a 33 years old woman by cesarean delivery. The newly born was transferred to the Neonatal ICU due to perinatal asphyxia, respiratory failure, hyaline membrane disease and congenital cardiopathy. Characteristic phenotypic alterations supported the diagnostic hypothesis of Edwards Syndrome. The clinical suspicion was confirmed by chromosome-specific multiplex QF-PCR in only 24 hours, and by conventional cytogenetics, in 15 days.

Conclusions: The request of rapid molecular diagnosis is of great value in gestations at high risk of aneuploidies and at birth when there are suggestive phenotypic alterations.

Keywords: Aneuploidy, rapid diagnosis, STR.

INTRODUÇÃO

A trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards) é a segunda trissomia autossômica mais freqüente (incidência de 1/3000 a 1/8000 nascidos vivos). Malformações severas, profundo retardo mental e alta taxa de mortalidade são traços característicos da Trissomia 18¹. Cerca de 90% dos acometidos morrem no primeiro ano de vida, sendo que meninas e crianças de origem outra que não a caucasóide sobrevivem por mais tempo². Os acometidos raramente chegam à adolescência,³ sendo a gravidade das alterações cardiorespiratórias fator determinante do prognóstico.

RELATO DE CASO:

Prematura do sexo feminino, nascida de parto cesariano na 31ª semana de gestação, com 930g. Idade materna: 33 anos. A gestação cursou com polidramnia e retardo de crescimento intra-uterino. A recém-nascida foi internada na UTI Neonatal, apresentando asfixia perinatal; insuficiência respiratória; doença de membrana hialina; cardiopatia congênita caracterizada por comunicação interventricular, persistência de canal arterial e hipertensão pulmonar; distúrbio de perfusão e sepses neonatal. As alterações fenotípicas características que levaram à hipótese diagnóstica de Trissomia 18 foram baixa implantação de orelhas, occipito proeminente, facies sindrômica, hipertelorismo mamilar, pé torto congênito, unhas hipoplásicas e mãos cerradas com 2º e 5º quirodáctilos sobrepostos, respectivamente, aos 3º e 4º quirodáctilos. Foram solicitados testes de citogenética convencional e molecular.

DNA genômico foi extraído de sangue periférico (0,3 mL) e submetido a amplificação multiplex para 6 marcadores polimórficos do tipo seqüências curtas repetidas (STR) do cromossomo 18 (localização cromossômica: 18q11, 18q12. 3, 18q21. 32, 18q22.1 e 18p11.31)⁴ pela técnica Quantitativa Fluorescente da Reação em Cadeia da Polimerase (QF-PCR). A dosagem dos marcadores foi indicativa de Trissomia 18, tanto do tipo dialélico quanto do tipo trialélico, pois o perfil determinado exibiu proporções quantitativas atípicas, aproximadamente 2:1 e 1:1:1, para 5 dos 6 marcadores tipados (figura 1, tabela 1). O estudo de citogenética convencional confirmou a presença de uma cópia extra do cromossomo 18 (dados não mostrados).

DISCUSSÃO

A recém-nascida teve a suspeita diagnóstica de trissomia do cromossomo 18 levantada a partir da presença de malformação cardíaca complexa e das seguintes alterações fenotípicas: presença de orelhas de

baixa implantação, occipital proeminente, pé torto congênito e mãos cerradas com sobreposição 2º e 5º sobre o 3º e 4º quirodáctilos. A confirmação da suspeita clínica de Síndrome de Edwards foi feita utilizando o ensaio rápido multiplex QF-PCR. Esse ensaio está sendo cada vez mais utilizado no diagnóstico pré-natal de aneuploidias^{1, 4, 5, 6, 7, 8}. Devido à automação do processo, um único operador pode manipular simultaneamente diversas amostras e disponibilizar os resultados em até 24 horas⁸. O forte investimento nesta área, por exemplo na Inglaterra, permite o diagnóstico rápido pré-natal universal para as principais aneuploidias⁴.

A origem parental mais comum da cópia extra do cromossomo 18 é materna e o evento de não disjunção ocorre com mais freqüência na meiose II⁹. No presente caso, essas origens foram estabelecidas, após autorização consentida de inclusão na investigação do casal (dados sigilosos com a finalidade de aconselhamento).

Devemos ter atenção especial às gestações de risco para anomalia cromossômica e ao diagnóstico pré-natal em casos suspeitos, pois é traumático para a família tomar conhecimento do fato após o nascimento da criança. O aconselhamento genético baseado no risco de recorrência deve ser ofertado ao casal com criança acometida¹⁰. Esta tecnologia também poderá ser aplicada em genética não invasiva, utilizando células fetais retiradas do sangue materno, sem os riscos de perda fetal por procedimentos invasivos⁷.

O NUDIM conta com ensaios rápidos baseados na tecnologia de QF-PCR para Síndrome de Down, Síndrome de Patau, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter e determinação da constituição alossômica em casos de genitália ambígua. Tal fato permitiu a pronta confirmação do caso apresentado.

CONCLUSÕES

A QF-PCR mostrou-se eficaz no auxílio ao diagnóstico definitivo do caso relatado de Síndrome de Edwards. O teste rápido apresenta vantagens sobre o método convencional, porque permite o diagnóstico laboratorial preciso em tempo muito curto, auxiliando profissionais de Saúde envolvidos no acompanhamento dos menores afetados. O teste rápido também diminuiu substancialmente o período de espera pelo resultado, de 2 a 3 semanas para 24 horas, reduzindo desta forma, a ansiedade e a angústia dos familiares.

Figura 1

Eletroferograma do perfil alélico da recém-nascida. As caixas sob os picos indicam (em ordem decrescente): a localização do marcador no cromossomo, o tamanho em nucleotídeos do produto da QF-PCR e a área em unidade relativa de fluorescência. As cores indicam os tipos de fluorocromos empregados na QF-PCR. Foram evidenciadas proporções quantitativas atípicas, aproximadamente 2:1 e 1:1:1, para 5 dos 6 marcadores investigados.

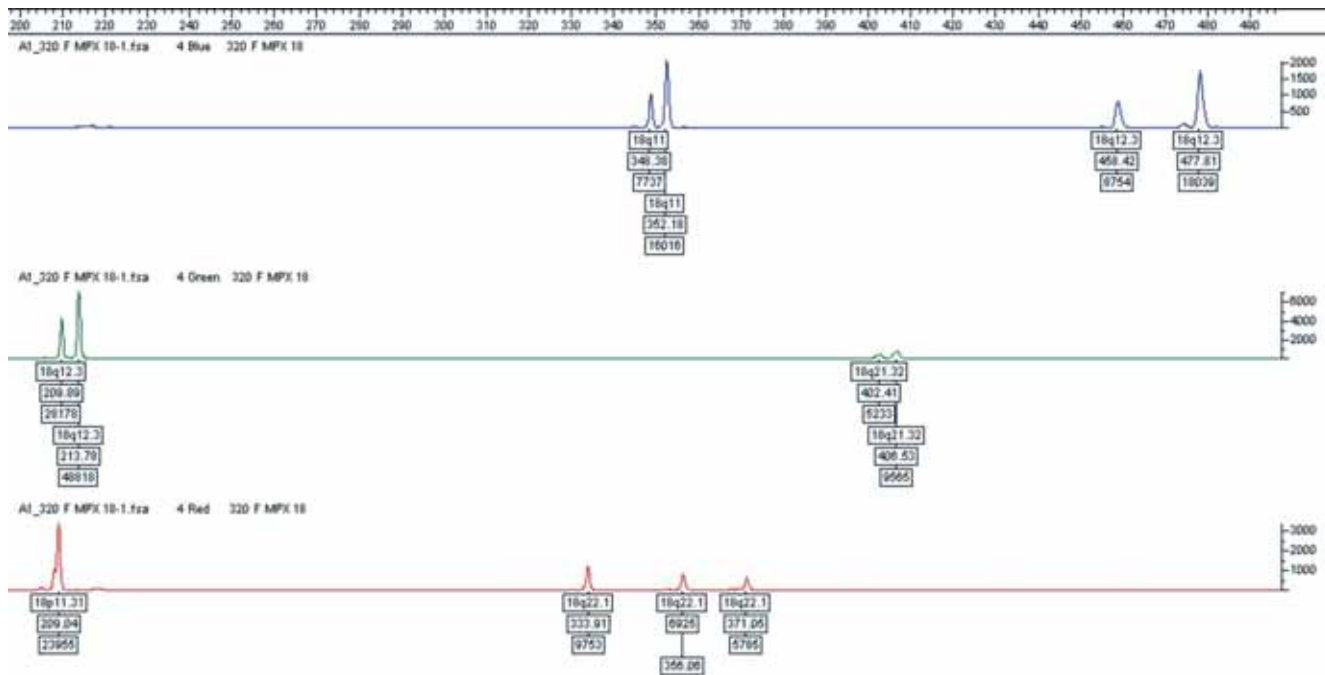


Tabela 1.

Perfil alélico e dosagem alélica estabelecidos.

LOCALIZAÇÃO	PERFIS ALÉLICOS (*)		DOSAGEM ALÉLICA (**)			CONDIÇÃO	
18q11-q11	348	352 ^a	1,00	2,07		Trissomia dialélica	
18q12. 3	458	478 ^a	1,00	2,06		Trissomia dialélica	
18q12. 3	210	214 ^a	1,00	1,73		Trissomia dialélica	
18q21. 32	402	407 ^a	1,00	1,83		Trissomia dialélica	
18p11. 31	209 ^b		Não informativo			Não informativo	
18q22. 1	334	356	371	1,69	1,20	1,00	Trissomia trialélica

(*) Tamanho em nucleotídeos.

(**) Por convenção amostras que exibem perfil dialélico, isto é, contendo dois alelos em proporções quantitativas entre 0,7 e 1,4 são consideradas com dosagem cromossômica normal. Amostras dialélicas que exibem proporções quantitativas menores do que 0,55 e maiores do que 1,8 ou que exibem três alelos com proporção equi-quantitativa são consideradas trissômicas.

(^a) Alelos com dosagem aproximadamente 2:1

(^b) Dosagem de perfil monoalélico não informativa.

REFERÊNCIAS

1. Goc B, Walencka Z, Wloch A, Wojciechowska E, Wiecek-Wlodarska D, Krzystolik-Ladzinska J, et al. Trisomy 18 in neonates: prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcome. *J Appl Genet* 2006; 47: 165-70.
2. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; 111: 777-84.
3. Torres Hinojal MC, Marugan de Miguelsanz JM, Rodriguez Fernandez LM. Fourteen-year survival in a patient with Edwards syndrome [Spanish article]. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 458-9.
4. Mann K, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Ogilvie CM. Strategies for the rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidy. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 907-15.
5. Pertl B, Pieber D, Lercher-Hartlieb A, Orescovic I, Haeusler M, Winter R, et al. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidy by quantitative fluorescent PCR on fetal samples from mothers at high risk for chromosome disorders. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 1176-9.
6. Rahil H, Solassol J, Philippe C, Lefort G, Jonveaux P. Rapid detection of common autosomal aneuploidies by quantitative fluorescent PCR on uncultured amniocytes. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 462-6.
7. Hulten MA, Dhanjal S, Pertl B. Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR. *Reproduction* 2003; 126: 279-97.
8. Cirigliano V, Voglino G, Canadas MP, Marongiu A, Ejarque M, Ordonez E, et al. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR. Assessment on 18,000 consecutive clinical samples. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 839-46.
9. Fisher JM, Harvey JF, Morton NE, Jacobs PA. Trisomy 18: studies of the parent and cell division of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 669-75.
10. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 376-85.